上肢经肱骨截肢神经功能重建研究

黄剑平^{1,2} 李文庆³ 杨 琳⁴ 朱明星^{1,2} 朱小弟³ 李楚炎³

杨子健^{1,2} 李光林^{1,2}

¹(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055) ²(中国科学院人机智能协同系统重点实验室(深圳先进技术研究院) 深圳 518055) ³(深圳市第六人民医院(南山医院) 深圳 518052) ⁴(遵义医学院(珠海校区) 珠海 519041)

摘 要 表面肌电信号是一种安全、非侵入的电生理信息,作为实现直觉控制多功能肌电假肢系统的信息源而被广泛应用。由于经肱骨截肢者截肢的程度较高,残留的肢体肌肉少,缺乏足够的肌电信息源,无法实现多功能肌电假肢的直觉控制。目前现有技术是通过采用靶向肌肉神经功能重建的方法重建缺失肌电信息源。但目前国内尚未有关于截肢者残端神经功能重建方法的相关研究。因此,文章提出一种新型的神经吻合技术——目标神经功能替代术:采用靶向肌肉神经功能重建术与目标神经功能替代术相结合的方法,首次在国内对经肱骨截肢者成功实施了神经功能重建手术,成功建立了经肱骨截肢者神经功能重建模型,重建了因截肢而丧失的肌电信息。并采用高密度肌电技术对术前和术后的手-腕-肘部动作进行肌电信号采集,通过动作分类识别的准确率验证了该手术后肌电信息源重建的可靠性。这些结果初步验证了该方法可以为经肱骨截肢者残肢重建缺失肢体神经功能,并为直觉控制多功能肌电假肢提供潜在的信息源。

关键词 靶向肌肉神经功能重建术;目标神经功能替代术;表面肌电信息;经肱骨截肢者;多功能肌 电假肢

中图分类号 R 318 文献标志码 A

A Pilot Study of Nerve Function Reinnervation on a Transhumeral Amputee

HUANG Jianping^{1,2} LI Wenqing³ YANG Lin⁴ ZHU Mingxing^{1,2} ZHU Xiaodi³

LI Chuyan³ YANG Zijian^{1,2} LI Guanglin^{1,2}

¹(Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

²(CAS Key Laboratory of Human-Machine Intelligence-Synergy Systems, Shenzhen Institutes of Advanced Technology,

Shenzhen 518055, China)

³(Shenzhen Sixth People's Hospital (Nanshan Hospital), Shenzhen 518052, China) ⁴(Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai 519041, China)

收稿日期: 2016-03-10 修回日期: 2016-08-31

基金项目:国家自然科学基金重点项目(61135004);科技部 863 项目(2015AA042303);深圳市孔雀计划(KQCX2015033117354152) 作者简介:黄剑平,本科,研究方向为基于动物模型研究肢体神经功能重建机理;李文庆(共同第一作者),硕士,主任医师,研究方向为组织缺损的修复;杨琳(共同第一作者),博士,研究方向为周围神经功能重建与康复;朱明星,硕士,工程师,研究方向为人体肌电采集与分析:朱小 弟,本科,主任医师,研究方向为神经损伤的修复;李楚炎,本科,主治医生,研究方向为四肢功能显微修复及功能重建;杨子建,本科,研究 方向为假肢控制;李光林(通讯作者),研究员,研究方向为神经康复工程、生物医学信号处理和生物医学仪器等,E-mail:gl.li@siat.ac.cn。 Abstract Surface electromyography (sEMG) is a safe and non-invasive electrophysiological signal that has been widely used to provide intuitive control for myoelectric prostheses. Intuitively controlling a prosthetic device is a major challenge for transhumeral amputees (TAs) since they have insufficient residual muscles that could rarely produce enough sEMG signals. To resolve this challenge, targeted muscle reinnervation (TMR) technique which reinnervates the missing muscular has been developed in some previous studies. However, there is no relevant research on the reconstruction of nerve function for TAs in China. In this study, a new surgical method that integrates the TMR technique with targeted nerve function replacement (TNFR) for nerve function regeneration is presented, which is a pioneer study on the reconstruction of nerve function for TA in China. During the surgery, a nerve function model was established while the missing limb muscles were reconstructed for a male TA. To verify the reliability of the reconstructed limb muscles, the high density sEMG technique was used to acquire myoelectric signals corresponding to hand/wrist/elbow movements before and after the surgery. The classification accuracy across all the classes of limb motions were computed and analysed. The results show that the reconstructed muslces play a significant role in providing useful myoelectric control signals for efficiently decoding the different limb motions of the TA. The proposed hybrid (TMR-TNFR) method may be helpful in the reconstruction of the muscle function in residual limb of TAs, and could provide potential information for intuitive control of the myoelectric prostheses.

Keywords targeted muscle reinnervation; targeted nerve function replacement; surface electromyography; transhumeral amputee; myoelectric prosthesis

1 引 言

2015世界卫生组织统计调查显示,残疾人 口有 11 亿多,约占世界人口总数的 15%^[1]。根 据我国第六次全国人口普查以及第二次全国残疾 人抽样调查推算,2010年末我国各类残疾人的 总数为 8 502 万,约占全国总人口数的 6.2%。 其中,肢体残疾人 2 472 万,占总残疾人数量的 29.07%,在所有残疾种类中所占比重最大^[2,3]。 随着近些年地震等自然灾害的频频发生,残疾人 数量还在不断增加,这些患者都迫切需要得到康 复和救助。假肢是一种为截肢者弥补已失去肢体 和代替其部分功能而制造的人工肢体,佩戴假肢 可以帮助残疾人恢复部分肢体功能,以便其能生 活自理,回归社会参加学习工作,为家庭和社会 减轻负担。

肌肉是人体组织中最重要的部分之一,人体

的各种运动都是靠神经控制不同的肌肉协同工作 来完成的。表面肌电信号是肌肉电生理活动在皮 肤表面作用所产生的时间和空间的综合,作为一 种安全、非侵入的控制源被广泛应用于假肢控制 中[4-6]。近几十年以来,随着科技的不断发展进 步,从截肢者残留肢体表面记录的肌电信号来控 制假肢,已被广泛应用于人工上肢的控制中^[7-12]。 利用肌电信号与肢体动作之间的直接关联关系, 通过电机马达实现假肢控制,为截肢者提供一种 多功能、直觉(仿生)操控的假肢系统,为残疾人 恢复由于截肢所丢失的肢体功能带来帮助。但遗 憾的是, 截肢后肌电信息源是有限的, 截肢的程 度越高,残留的肢体肌肉越少,而需要恢复的肢 体动作却越多。例如,经肱骨截肢者由于肢体无 法提供足够的肌电信息源,而无法实现多功能肌 电假肢的直觉控制。因此,获取更多的肌电信号 源,使经肱骨截肢者实现直觉控制多功能肌电假 肢显得尤为重要。

靶向肌肉神经功能重建术(Targeted Muscle Reinnervation, TMR)是将截肢后残留外周神 经通过手术转接到特定靶向肌肉中,从而重建 因截肢所失去的运动神经信息源[13-15]。2009 年 Kuiken 等^[16]利用 TMR 技术,将上肢截肢者的 残余臂丛神经植入同侧胸大肌后,利用胸大肌作 为"生物放大器",首次实现了经肱骨截肢者以 直觉控制多功能肌电假肢。然而,国内临床上 尚无有效神经功能重建方法帮助经肱骨截肢者 重建缺失肢体的肌电信息源。因此,本研究利 用神经吻合技术对 TMR 进行优化及改良,提出 一种新的神经功能重建方法——目标神经功能 替代术(Targeted Nerve Functional Replacement, TNFR),并采用 TMR 方法与 TNFR 方法相结合 的方式,首次在国内对经肱骨截肢者成功实施了 神经功能重建术,建立了经肱骨截肢者神经功能 重建模型,重建了因截肢而丧失的肌电信息,最 终达到使经肱骨截肢者实现直觉控制多功能肌电 假肢的目的。

2 手术方法

本文实验中招募了一名上肢经肱骨截肢者。 根据受试者身体状况以及截肢情况,为其安排了 手术前各项生理指标评估,确保手术的安全性和 可靠性。该手术通过了深圳市第六人民医院(南 山医院)伦理委员会认证,同时手术评估时需要 采集的人体实验方案也通过了相关的伦理委员会 认证。另外,将手术过程、手术风险以及术前/术 后生理指标评估过程均告知了受试者并得到其本 人的授权和许可。

2.1 手术对象

受试者为男性,1966年生,2012年其左侧 上肢因机器碾压致伤,在保肢无效后行上臂截 肢术(经肱骨截肢)。残肢长度约22cm,周长约 30 cm,术后无感染,如图 1 所示。经磁共振成 像显示,受试者残肢肱二头肌,肱三头肌形态较 为完整,正中神经、尺神经与桡神经末端均己形 成神经瘤组织。受试者在做肘屈、肘伸动作时, 经 128 通道高密度表面肌电仪可清晰测得表面肌 电信号,但做腕部以及手部动作时则记录不到稳 定的肌电信号。此外,受试者无幻肢痛,也无幻 肢感。2015 年在深圳市第六人民医院(南山医院) 进行上肢神经功能重建术-术前所检测的生理、 生化等各项指标,检测结果均显示正常,即受试 者符合神经功能重建手术标准。



图 1 受试者残肢情况

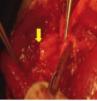
Fig. 1 Residual limb condition of transhumeral amputee

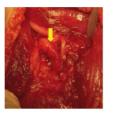
2.2 手术过程

采用全身麻醉(术中行神经电刺激),受试者 背卧解剖位,于左侧残肢肱二头肌肌腹中线处皮 肤表面设计切口,全层切开皮肤,取皮下脂肪软 组织瓣(6 cm×3 cm)预留,分离肱二头肌内、外侧 头肌间隔,分离肌皮神经、正中神经与尺神经。

上臂前部的手术如图 2 所示,上翻肱二头肌 内侧头,在肌腹深面找到肌皮神经的肌支,采用 神经电刺激(0.35 V)确认神经肌支走形与肌肉的 支配关系。经探查发现,受试者肱二头肌内侧头 由 2 条肌支支配,从肌皮神经根部离断肌支(2 条),将正中神经末端神经瘤切除,转位至肱二 头肌内侧头,并植入内侧头肌腹(图 2(a));继续 沿肌皮神经主干向肱骨远端探查肱肌肌支,离断 肱肌肌支,将尺神经与其吻合后(图 2(b)),于肱 二头肌肌间固定脂肪瓣(图 2(c)),再逐层缝合, 并作皮下引流,关闭切口(图 2(d))。

在完成上臂前部的手术操作后,开展上臂后 部手术,如图3所示。将受试者取侧卧位,头部 垫高,患肢前屈,在残肢后部皮肤作纵行切口, 全层切开皮肤,取皮下脂肪软组织瓣(5 cm× 4 cm),分离肱三头肌外侧头与长头,深部探查 桡神经,沿桡神经干向远端延续,于肌腹深面, 查找肱三头肌外侧头肌支,行术中神经电刺激 (0.25 V),确认肌支与肌肉之间的支配关系。术 中发现,肱三头肌外侧头由1条肌支支配并进行 神经离断术,沿桡神经干向远端分离,切除桡神 经远侧支神经瘤,将桡神经转位与外侧头肌支远 侧端吻合(图3(a)),预留软组织瓣置于肱三头肌 外侧头和长头肌间隔处(图3(b)),逐层缝合,作 皮下引流,关闭切口(图3(c))。





(a)正中神经植入肱二头肌内侧头肌腹 (b)尺神经与肱肌肌支端端吻合

肌肌支端端吻合 (c)固定脂肪瓣 图 2 上臂前部手术实况



之后, 全植入肱二头肌内侧头肌肌

(a) 桡神经远侧段与肱三头肌外侧 头肌支远侧端端端吻合



Fig. 2 Surgery pictures of anterior proximal arm

(b) 固定脂肪瓣



(c) 缝皮

图 3 上臂后部手术实况

Fig. 3 Surgery pictures of posterior proximal arm

5 期

在整个上肢神经功能重建过程中,对受试者 上肢正中神经采用 TMR 技术,将神经植入相应 的靶向肌肉中,实现靶向肌肉的神经再分布以及 功能再支配;对桡神经与尺神经则采用目标神经 功能替代(TNFR)方法,重建了桡神经和尺神经

33

神经功能。

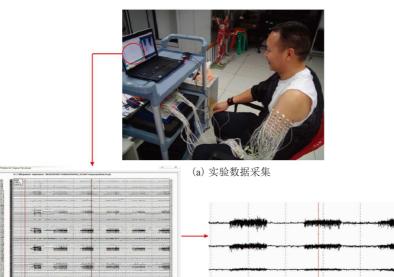
2.3 手后临床评价方法

手术 1 周后,连续观察受试者上臂手术区域 8 周,每周观察两次。具体手术效果主要指标包 括切口愈合程度、皮温、皮肤色泽及肢体末梢循 环等。另外结合受试者术前与术后的主观个人感 受作为辅助评价手段,从受试者对其自身缺失手 指、手、手臂的感觉以及其在做手部、腕部、肘 部动作时的个人感受区别进行记录评价。

2.4 肌电采集与分析

在本文中采用高密度肌电对受试者术前与术 后肌电情况进行分析处理,作为工程学评价手 段。采集受试者手术侧的高密度肌电信号,所涉 及的通道数高达 128 导,电极以阵列的方式分布 在患侧手臂上,参考电极放置在右手腕部,如图 4 所示。所采集的动作包括手指、手部、腕部和 肘部的部分动作。在实验前,每个受试者的皮肤 均用酒精擦拭,每个电极表面涂抹导电膏,以保 证电极与皮肤的良导性。

本实验采用 TMSi-128 多通道肌电采集系统 (TMSi,荷兰)同步采集 128 通道的肌电信号, 设置采样频率为 1 024 Hz,带通滤波通频带为 10~1000 Hz。因为所采集的肌电信号中会混入 心电信号干扰,因此我们采用独立成分分析的方 法滤除心电信号和 50 Hz 工频干扰。数据经过预 处理后,采用统计学和模式识别的方法对手部、 腕部和肘部的动作进行了分类。具体所分类的动 作有手握拳、手张开、腕屈、腕伸、肘屈、肘伸 (图 5)和放松 7 种动作。采用五折交叉验证方法 选择测试样本集和训练样本集,然后利用线性判



(b) 采集过程中部分通道的肌电

图 4 受试者高密度肌电实验

(c)部分通道肌电放大显示





图 5 所分类动作

Fig. 5 Classified motions

别算法进行动作识别与分类。

3 结 果

本文采用 TMR 和 TNFR 技术相结合,对经 肱骨截肢者残肢开展神经功能重建手术。采用临 床表象和工程评价相结合的方式,对受试者手术 前后运动功能进行评估。临床观察评价和受试者 个人主观感受相结合的方法,分析受试者的临床 表象。工程上采用高密度表面肌电的方法采集运 动动作信息,并采用模式识别的方法分析评价受 试者术前与术后运动动作分类识别情况。

3.1 临床评价

通过对受试者连续 6 个月的临床随访发现, 创口愈合效果良好,皮肤色泽逐渐改变,皮温正 常,肢体血供改善,疼痛显著缓解或消失,超声 提示残肢血供增加。触摸受试者上肢神经功能重 建区域,当受试者通过意识完成手部、腕部以及 肘部等动作时,在残肢处可明显触及对应的肌肉 产生收缩。

受试者个人感受方面,手术前,受试者感觉 不到缺失的手指、手和手臂,在做手部和腕部动 作时感觉这两类动作意识上无法区分开。手术 后,受试者能感觉到手和手臂的存在,另外还能 感觉到手指的存在,只是手指感觉的一体,无法 分开。在做手部、腕部、肘部动作时意识感觉有 了明显的差异。

3.2 术前和术后动作分类情况对比

采集受试者左侧残臂在做手部、腕部和肘部 动作时的术前和术后的高密度表面肌电信号进行 分析对比。如表 1 所示,术前分类动作有手握 拳、手张开、腕屈、腕伸、肘屈、肘伸和放松 7 种动作。通过分类识别算法,除肘屈动作的识别 率为 92.3% 和休息的识别率为 97.4% 外,其他均 低于 90%,其中肘伸只有 51.3%。另外,经过术 后 8 个月康复后,对受试者的肌电信号进行采集 分析。术后分类动作有手握拳、手张开、腕屈、 腕伸、肘屈、肘伸和放松 7 种动作。结果显示, 腕伸、肘屈、肘伸和放松的识别率均高于 98%, 手握拳和腕屈动作的识别率均高于 96%,另外手 张开识别率为 95.1%。术后所有动作的识别错误 率均低于 3%。

4 讨 论

经肱骨截肢者因为丧失了肘部及以下的所有 组织,无法完成肘关节、腕关节及手部的全部动 作,并且其残存的神经与肌肉不能提供足够的肌 电信号,来完成直觉控制多功能肌电假肢,因而 对上肢经肱骨截肢者进行神经功能重建是非常有 必要的。另外,在国内尚无关于神经功能重建方 法的相关研究,因此本研究采用 TMR 与 TNFR 相结合的方法对经肱骨截肢患者进行神经功能重 建手术,利用残存的肱二头肌、肱肌与肱三头肌 作为"生物放大器"重建了上肢神经功能。文中 一方面通过采用 TMR 技术对受试者的正中神经 进行重建,使得正中神经与肱二头肌内侧头形成 功能上的支配关系。另一方面通过采用 TNFR 技 术对受试者的尺神经和桡神经进行了重建,分别 将尺神经和肱肌肌支以及桡神经远侧支和肱三头

表1	残肢动作识别率

手术状态	动作识别率(%)							
	手握拳	手张开	腕伸	腕屈	肘屈	肘伸	放松	
术前	74.4	84.6	84.6	79.5	92.3	51.3	97.4	
术后	96.3	95.1	99.4	96.5	98.5	98.5	100	

肌外侧头肌支相吻合,使得尺神经和肱肌以及 桡神经远侧支和肱三头肌外侧头形成了功能上 的联系。

经过 TMR-TNFR 联合手术后, 受试者的神 经功能得到了增强。当受试者通过自主意识,利 用靶向肌肉执行部分上肢动作时, 其靶向肌肉均 能得到相应的神经刺激并产生收缩,进而产生足 够的表面肌电信号。为验证手术前后重建肌肉的 运动功能,本文通过采用高密度肌电技术对术前 和术后的肌肉功能进行了评价。经过肌电分析, 受正中神经主要控制的手握拳与腕屈动作的识别 准确度较术前有了显著提高,均超过了 95%;另 外,受桡神经远侧支主要控制的手张开与腕伸动 作的识别准确度较术前也有了显著提高,均高于 95%。此外,在进行 TMR-TNFR 联合手术过程 中,保留的原有由肌皮神经控制的肘屈动作和桡 神经近侧支控制的肘伸动作的识别准确度也得到 了改善,证明该手术不会损害经肱骨截肢者原有 神经支配的运动功能。综上所述,表明采用 TMR 术与 TNFR 术相结合的方法,可在不损伤经肱骨 截肢者原有神经功能的基础上有效地重建残端神 经功能,恢复其因截肢而丧失的肌电信息源。

在进行 TMR-TNFR 联合手术过程中,采 用的 TMR 技术所得到的神经功能重建效果与 Kuiken 等^[16]的研究结果相一致:该研究组通过 采用 TMR 技术对上肢截肢者进行肌肉神经功能 重建,使得受试者能较好地直觉控制多功能肌电 假肢,进而恢复了已丧失的主要运动功能。另 外,本研究中所采用的 TNFR 技术利用了不同神 经属于人体同一组织的特点即同质性,将残留神 经断端与目标神经断端相吻合,有效地重建了上 肢残端的神经功能,这一点在 Addas 和 Midha^[17] 的研究中也得到了证实:他们采用神经断面吻合 技术对尺神经分支与支配肱肌的神经进行吻合, 结果表明该神经吻合技术有利于神经修复,成功 地恢复了患者的屈肘功能。 虽然本研究采用了 TMR 与 TNFR 相结合的 手术方法,成功使得受试者重建了幻肢的肌电信 号,但仍然存在一定的局限。一方面本研究所涉 及的受试者样本只有一名男性,在未来的工作中 将会招募更多的受试者参与手术;另一方面,本 研究只对受试者残肢的运动功能进行了重建,并 没有重建其感觉功能,这将导致患者在将来佩戴 并操控多功能肌电假肢时遇到挑战,如因为无法 准确感知假肢的力度而用力不当等。因此,在重 建截肢者运动功能的基础上,如何恢复其感觉功 能,实现其对假肢的感觉反馈,也将是下一步研 究的重点。

5 结 论

综上所述,本研究以经肱骨截肢者为对象, 进行的上肢神经功能重建研究。基于该研究所取 得的成果,是国内在上肢截肢者神经功能重建与 多功能肌电假肢控制研究领域中的首次突破;国 内的诸多截肢者将有望在 TMR 或 TNFR 术式的 帮助下,弥补残端肌电信号的不足,进而达到实 现多功能肌电假肢直觉控制的目的,该研究为今 后进一步研究下肢神经功能重建提供了理论和方 法基础。

6 致谢

本文感谢来自中国科学院深圳先进技术研 究院生物医学与健康工程研究所神经工程中心 的 Oluwarotimi Williams Samuel 先生对本文的帮 助,同时也要感谢来自广州中医药大学附属番禺 区中心医院康复科的赖日英女士对本文的帮助。

参考文献

[1] Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, et al. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050 [J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2008, 89(3): 422-429.

- [2] 纪钢. 第二次全国残疾人抽样调查主要数据公报 (第二号) [J]. 中国残疾人, 2007 (6): 12-13.
- [3] 全国残疾人抽样调查办公室. 中国 1987 年残疾 人抽样调查资料 [M]. 1989.
- [4] 吴冬梅, 孙欣, 张志成, 等. 表面肌电信号的分析 和特征提取 [J]. 中国组织工程研究, 2010, 14(43): 8073-8076.
- [5] 苏娜. 表面肌电的基本原理及在康复医学中的应用 [J]. 中国保健营养: 临床医学学刊, 2009, 18(9): 203-204.
- [6] 李文,赵丽娜,李腾飞,等.表面肌电信号在脑卒 中患者上肢运动功能康复中的应用 [J].中国康复 医学杂志, 2013, 28(2): 163-165.
- [7] Hahne JM, Biessmann F, Jiang N, et al. Linear and nonlinear regression techniques for simultaneous and proportional myoelectric control [J]. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2014, 22(2): 269-279.
- [8] Li GL, Li YN, Yu L, et al. Conditioning and sampling issues of EMG signals in motion recognition of multifunctional myoelectric prostheses [J]. Annals of Biomedical Engineering, 2011, 39(6): 1779-1787.
- [9] Li GL, Schultz AE, Kuiken TA. Quantifying pattern recognition-based myoelectric control of multifunctional transcradial prostheses [J]. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering: a Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010, 18(2): 185-192.
- [10] He JY, Zhang DG, Sheng XJ, et al. Invariant surface

EMG feature against varying contraction level for myoelectric control based on muscle coordination [J]. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2015, 19(3): 874-882.

- [11] Smith LH, Kuiken TA, Hargrove LJ. Evaluation of linear regression simultaneous myoelectric control using intramuscular EMG [J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2016, 63(4): 737-746.
- [12] 卜峰,李传江,陈佳佳,等.基于 ARM 的肌电假肢
 手控制器 [J].上海大学学报(自然科学版), 2014,
 20(4): 442-449.
- [13] Kuiken TA, Miller LA, Lipschutz RD, et al. Targeted reinnervation for enhanced prosthetic arm function in a woman with a proximal amputation: a case study [J]. Lancet, 2007, 369(9559): 371-380.
- [14] Miller LA, Lipschutz RD, Stubblefield KA, et al. Control of a six degree of freedom prosthetic arm after targeted muscle reinnervation surgery [J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2008, 89(11): 2057-2065.
- [15] Tkach DC, Young AJ, Smith LH, et al. Real-time and offline performance of pattern recognition myoelectric control using a generic electrode grid with targeted muscle reinnervation patients [J]. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2014, 22(4): 727-734.
- [16] Kuiken TA, Li GL, Lock BA, et al. Targeted muscle reinnervation for real-time myoelectric control of multifunction artificial arms [J]. Journal of the American Medical Association, 2009, 301(6): 619-628.
- [17] Addas BMJ, Midha R. Nerve transfers for severe nerve injury [J]. Neurosurgery Clinics of North America, 2009, 20(1): 27-38.